

Министерство образования и науки Российской Федерации
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра органической и биоорганической химии

О характере превращения 2-пентен-1,5-дионов с гидроксиламином

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студента IV курса 412 группы
направления 04.03.01 - органическая химия

Института химии

Петрова Артема Дмитриевича

Научный руководитель

профессор, д.х.н., доцент _____
должность, уч. степень, уч. звание дата, подпись

Н.В. Пчелинцева
инициалы, фамилия

Заведующий кафедрой

профессор, д.х.н., профессор _____
должность, уч. степень, уч. звание дата, подпись

О.В. Федотова
инициалы, фамилия

Саратов 2016 год

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и цель работы.

Современная органическая химия уделяет большое внимание химии малых циклов. Одним из перспективных направлений в этой области является синтез азиридинов. На сегодняшний день разработано значительное число препаративных методов синтеза соединений, содержащих азиридиновое кольцо.

Наличие в составе 2-пентен-1,5-дионов нескольких реакционных центров – кратной $C=C$ связи, сопряженной системы связей $C=C-C=O$ и 1,5-диоксофрагмента позволяет использовать их в реакциях с электрофильными и нуклеофильными реагентами.

Известно, что 2-пентен-1,5-дионы с гидроксиламином и (фенил)-гидразином образуют замещенные изоксазолины и пиразолины.

Учитывая способность 2-пентен-1,5-дионов превращаться в присутствии гидразина и гидроксиламина в пятичленные азотистые гетероциклы, можно прогнозировать возможность их циклизации с солянокислым гидроксиламином в присутствии гидроксида калия в азиридины.

Представляет интерес осуществить превращения пентендионов с солянокислым гидроксиламином в условиях основного катализа, где реакционным центром пентендиона, принимающим участие в реакции, является α -пропенонильный фрагмент.

Целью настоящей выпускной квалификационной работы является синтез 3(4-метоксифенил)-1,5-дифенил- и 1,3,5-трифенил-2-пентен-1,5-дионов и изучение их превращений в реакциях с солянокислым гидроксиламином в условиях основного катализа.

Научная новизна. Осуществлены превращения α,β -непредельных дикетонов с солянокислым гидроксиламином в среде гидроксида калия, где реакционным центром пентендиона, принимающим участие в реакции, является кратная связь α -пропенонильный фрагмент.

Выявлены закономерности и специфика превращений 2-пентен-1,5-дионов в реакциях с солянокислым гидроксиламином в условиях основного катализа в плане разработки синтетических подходов к получению гетероциклических соединений с малыми циклами.

Практическая значимость работы заключается:

- разработаны препаративные методы синтеза 3-бензоил-2-арил-2-фенацил-1Н-азиридинов на базе доступных 1,3,5-триарил-2-пентен-1,5-дионов;

- в конструировании на основе 2-пентен-1,5-дионов нового типа соединений, имеющих азиридиновый фрагмент, что важно для функциональной модификации практически полезных веществ.

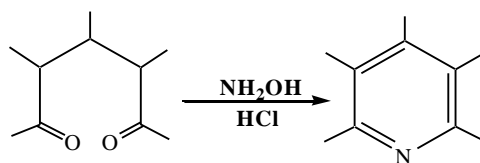
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Конденсированные азиридины как источники азометинилидов позволяют решать разнообразные синтетические задачи по построению полигетероциклических систем. Кроме того, некоторые конденсированные азиридины проявляют полезные фотохимические свойства, в частности обладают фотохромной активностью, что стимулирует дальнейшие исследования этого типа соединений как перспективных материалов с переменной оптической плотностью.

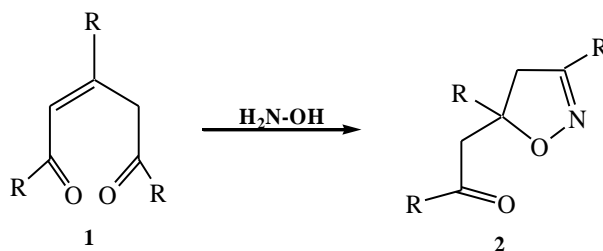
Объектами исследования в настоящей работе стали замещенные 2-пентен-1,5-дионы. Выбор этих соединений обусловлен наличием в составе пентендиона нескольких реакционных центров, в частности, α -пропено-нильного фрагмента. До начала нашего исследования в литературе отсутствовали какие-либо сведения о взаимодействии α,β -непредельных кетонов с гидроксиламином солянокислым в условиях основного катализа.

Кневенагелем впервые было установлено, что при нагревании 1,5-дикетонов с солянокислым гидроксиламином образуются соответствующие пиридины (пиридинизация по Кневенагелю-Штоббе).

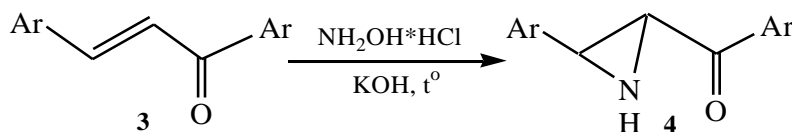
Этот способ применим к алифатическим, бициклическим, семициклическим, арилатифатическим 1,5-дикетонам и оксо-1,5-дикетонам семициклического ряда.



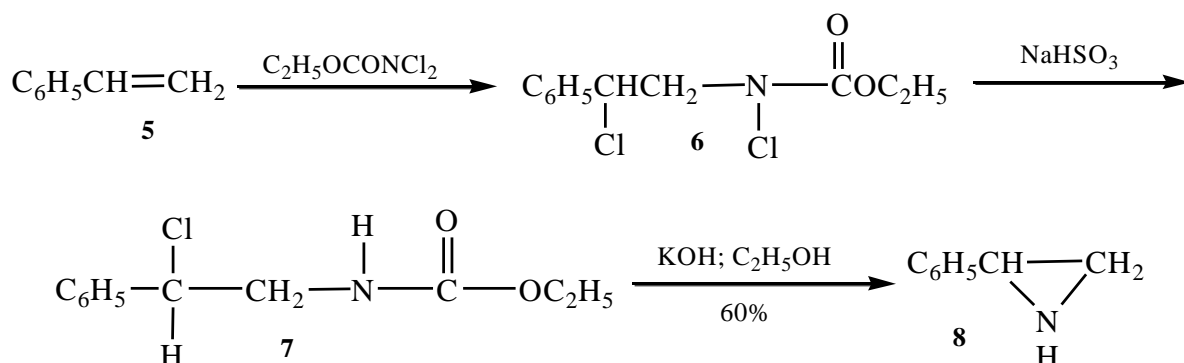
Известно, что 2-пентен-1,5-дионы **1** с гидроксиламином образует замещенный изоксазолины **2**.



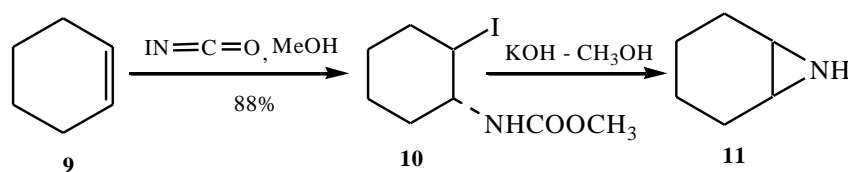
Халконы **3** с гидроксиламином в присутствии KOH превращаются в замещенные 1Н-азиридины **4**.



Фоглиа и Сверном установлено, что при взаимодействии стирола **5** с этиловым эфиром дихлоркарбаминовой кислоты **6** образуются β-хлоркарбаматы **7**, которые при обработке гидроксидом калия дают азиридины **8** с выходами 45-75 %.

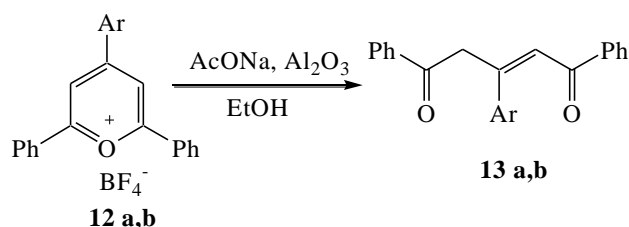


Также известно, что при добавлении иодизоцианата к циклогексену **9** образуется карбамат **10**, который под действием гидроксида калия в метаноле даёт азиридин **11**.

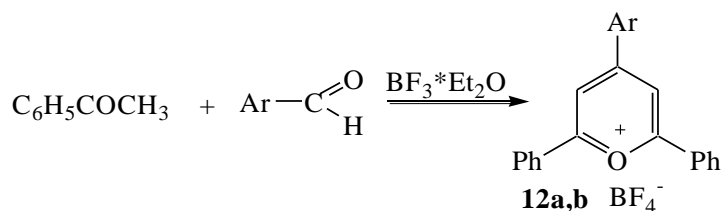


С целью изучения возможности синтеза азиридиновых систем нами предпринято исследование взаимодействия 1,3,5-трифенил-2-пентен-1,5-диона **13a** и 3-(4-метоксифенил)-1,5-дифенил-2-пентен-1,5-диона **13b** с гидроксиламином солянокислым в среде гидроксида калия.

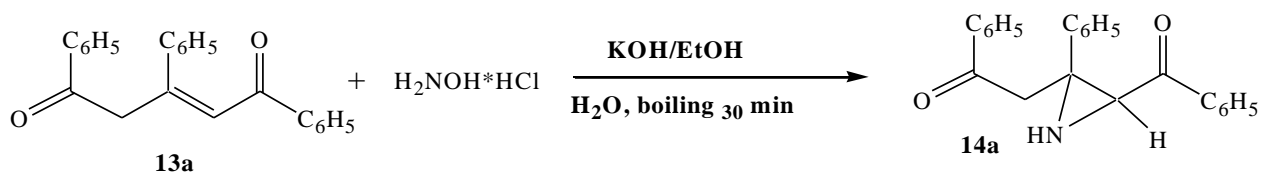
Исходные замещенные 2-пентен-1,5-дионы получены по разработанному ранее методу основного гидролиза борфторатов триарилпирилия **12a,b** в присутствии ацетата натрия на оксиде алюминия.



Борфтораты триарилпирилия **12a,b** получены в результате конденсации ацетофенона и бензальдегида либо анисового альдегида в присутствии эфирата трехфтористого бора.

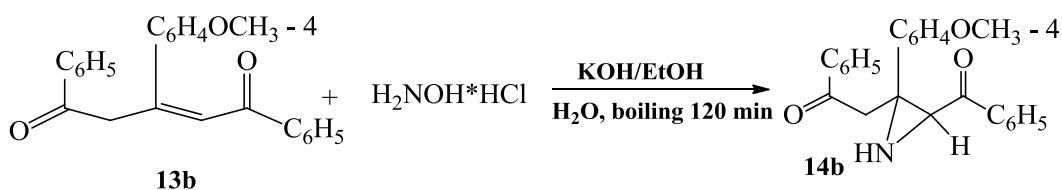


При кипячении пентендиона **13a** с четырехкратным избытком гидроксиламина солянокислого в течение 30 мин в среде гидроксида калия, получено соединение 2-(3-бензоил-2-фенилазиридин-2-ил)-1-фенилэтанон **14a** с выходом 72 %.



В результате кипячения 1,5-дифенил-3-(4-метоксифенил)-2-пентен-1,5-диона **13b** с 32-кратным избытком солянокислого гидроксиламина в течение 120 минут в среде основного катализа, получены белые кристаллы 2-(3-

бензоил-2-(4-метоксифенил)азиридин-2-ил)-1-фенилэтанона **14b** с выходом 78 %.



Все синтезированные соединения представляют собой кристаллические вещества, выходы, температуры плавления и данные элементного анализа которых представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Физико-химические характеристики 2-пентен-1,5-дионов **13a,б**, 3-бензоил-2-арил-2-фенацил-1Н-азиридинов **14a,б**

Соединение	Брутто-формула	Т.пл., °С (растворитель)	Выход, %	Найдено, % Вычислено, %		
				С	Н	N
13a	C ₂₃ H ₁₈ O ₂	119 (EtOH)	98	<u>84,62</u> 84,64	<u>5,53</u> 5,56	-
13б	C ₂₄ H ₂₀ O ₃	122 (EtOH)	96	<u>80,85</u> 80,88	<u>5,64</u> 5,66	-
14a	C ₂₃ H ₁₉ NO ₂	133 (EtOH)	72	<u>83,71</u> 80,91	<u>6,47</u> 5,61	<u>6,52</u> 4,10
14б	C ₂₄ H ₂₁ NO ₃	198 (EtOH)	78	<u>80,80</u> 77,61	<u>6,39</u> 5,69	<u>3,08</u> 3,77

При сравнении данных ИК спектроскопии для **13a** и **14a** можно отметить появление полосы карбонильной функции, свободной от сопряжения с двойной C=C связью, в области 1674 см⁻¹, а также поглощение в области 3550-3234 см⁻¹, характеризующее связь N-H.

Таблица 2 – Данные ИК спектроскопии 2-пентен-1,5-дионов **13a,б**, 3-бензоил-2-арил-2-фенацил-1Н-азиридинов **14a,б** (ν, см⁻¹)

№ соед.	ν _{C=O} свободный	ν _{C=O} сопр. с C=C	ν _{C=C} сопр. с C=O	δ _{CH2}	ν _{C=O} сопр. с Ph	ν _{C=C} (аром.)	ν _{C-H} (аром.)	ν _{C-H} (алиф.)	ν _{N-H}
13a	1684	1652	1572	1418					
13б	1680	1652	1570	1415					
14a	1638	-	-	-	1654	1602 - 1569	3108 - 3058	2920 - 2950	3550 - 3234

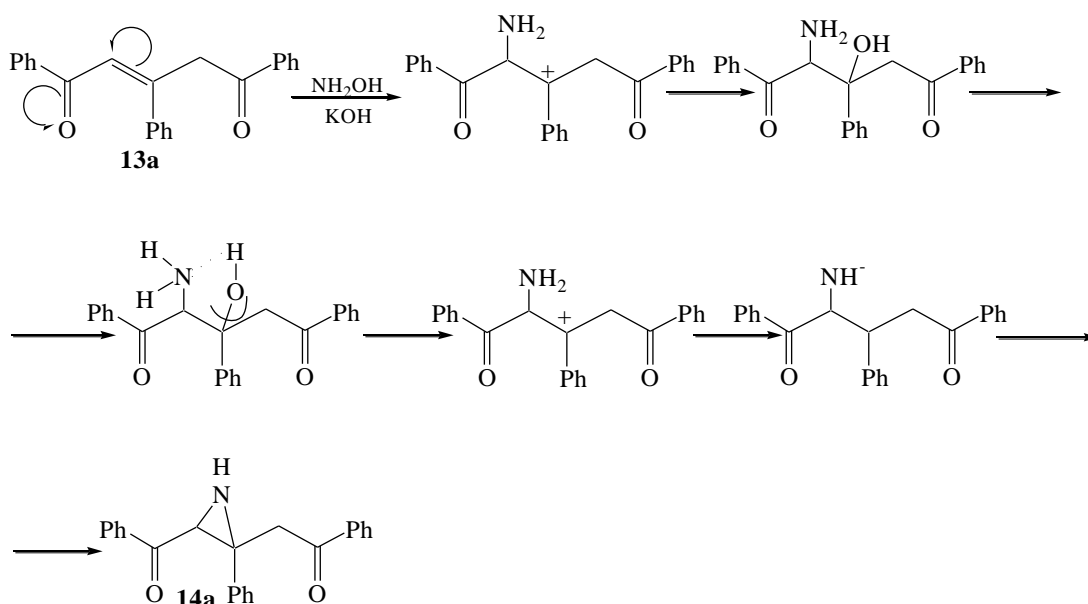
В спектрах ЯМР ^1H азиридина **14a** кроме мультиплета ароматических протонов присутствуют сигналы метинового, метиленовых протонов и, что важно, сигнал протона со значением 2,13 м.д., характерным для N-H протона.

Представленные данные согласуются с литературными для родственных азиридиновых систем.

Таблица 3 – Данные ЯМР ^1H спектров 2-пентен-1,5-дионов **13a,б**, 3-бензоил-2-арил-2-фенацил-1H-азиридинов **14a,б** (δ м.д.)

№ соед.	H алиф.	H аромат.	CH ₃	CH	CH ₂	NH
13a	4.84 с	7.36-8.08 м	-	-	-	-
13б	4.86 с	7.30-7.86 м	3.85 с	-	-	-
14a	-	7,39-7,63 м		3,41	1,81	2,13

Преобразование пентендиона **14a** с солянокислым гидроксиламином можно описать следующей вероятной схемой:



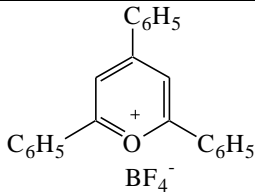
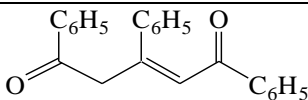
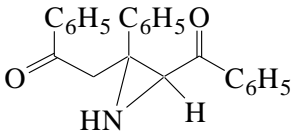
Итак, нами установлено, что направление гетероциклизации 2-пентен-1,5-дионов в азиридиновые соединения определяется строением субстрата, природой реагента (гидроксиламин солянокислый) и условиями реакции: при использовании 1,5-дифенил-3-арил-2-пентен-1,5-дионов циклизация с указанным реагентом осуществляется при участии пропенонильного фрагмента.

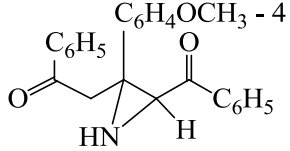
Результаты виртуального скрининга биологической активности синтезированных соединений

В целях поиска возможного практического использования синтезированных соединений осуществлен их виртуальный скрининг с помощью программы PASS, разработанной в ИБМХ РАМН (г. Москва). Компьютерное прогнозирование было осуществлено на примере 10 полученных соединений.

Наиболее вероятные виды активности (вероятность >70%) подвергнутых скринингу соединений представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Спектр наиболее вероятной биологической активности синтезированных соединений, рассчитанный с использованием программы PASS.

Соединение	Вероятность проявления, %		Вид активности
	P _a	P _i	
	93,2	0,5	Антагонисты целостности мембраны СYP2C12 субстрата Ингибитор аспульвинон диметилаллилтрансфераз 27-гидроксихолестерол 7α-ингибитор монооксигеназы Фактор D комплемента ингибитора
	88,0	1,7	
	87,0	1,5	
	81,6	0,5	
	80,8	0,6	
	80,4	3,2	Лечение фобических расстройств Фибринолитическая Антагонисты целостности мембраны Ингибитор Feruloyl эстеразы Аргинин 2-ингибитор монооксигеназы Ингибитор тестостерона 17 β- дегидрогеназы (НАНДФ+) Ингибитор метилентетрагидрофолатредуктазы (НАДФН) Ингибитор аспульвинон диметилаллилтрансфераз
	72,8	1,4	
	84,9	2,4	
	86,5	0,6	
	84,8	0,5	
	83,4	1,8	
	82,9	1,5	
	87,2	1,4	
	91,8	0,3	Никотин α-6-β-3-β-4-α-5 рецептор антагонист Никотин α-2-β-2 рецептор антагонист Ингибитор тестостерона 17 β- дегидрогеназы (НАНДФ+)
	90,8	0,3	
	75,3	3,8	

	72,1 73,7 70,1	1,4 3,0 6,3	Антидискнетик Антиневротический Ингибитор аспульвинон диметилаллилтрансфераз
	85,5	0,5	Никотин α -6- β -3- β -4- α -5 рецептор антагонист
	82,5	0,7	Никотин α -2- β -2 рецептор антагонист
	78,8	1,9	Антиневротический
	79,1	3,6	Ингибитор аспульвинон диметилаллилтрансфераз
	73,6	3,8	Ингибитор глюконат 2-дегидрогеназ (акцептор)

Резюмируя данные по биологической активности синтезируемых соединений **14a,b** есть все основания полагать, что полученные нами результаты указывают на перспективность направленного синтеза потенциально биологических активных гетероциклических соединений с малыми циклами на основе непредельных 1,5-дикетонов.

Выводы

1. Осуществлен обзор литературных данных по химии соединений, содержащих азиридиновый и азетиридиновый циклы.
2. Выявлены направления превращений замещенных 2-пентен-1,5-дионов с гидроксиламином солянокислым в условиях основного катализа.
3. Установлено, что пропенонильный структурный фрагмент пентендиона принимает участие в реакции с гидроксиламином солянокислым в среде гидроксида калия.
4. Показан общий характер взаимодействия пентендионов с гидроксиламином солянокислым с образованием 2-(3-бензоил-2-фенилазиридин-2-ил)-1-фенилэтанон **14a** и 2-(3-бензоил-2-(4-метоксифенил)-азиридин-2-ил)-1-фенилэтанон **14б**.
5. С целью поиска возможного практического использования синтезированных соединений **14a,б** осуществлен их виртуальный скрининг с помощью программы PASS.